

UNIVERSITE DE GENEVE

Département de pédiatrie et de génétique

Directeur de thèse

FACULTE DE MEDECINE

Professeur P.E. FERRIER

Professeur Luc PAUNIER

HYPERCHOLESTEROLEMIE FAMILIALE DE TYPE HOMOZYGOTE

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Kati SZECSI

de

GENEVE

Thèse No 3656

GENEVE

Editions Médecine et Hygiène

1978

UNIVERSITE DE GENEVE

Département de pédiatrie et de génétique

Directeur de thèse

FACULTE DE MEDECINE

Professeur P.E. FERRIER

Professeur Luc PAUNIER

HYPERCHOLESTEROLEMIE FAMILIALE DE TYPE HOMOZYGOTE

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Kati SZECSI

de

GENEVE

Thèse No 3656

GENEVE

Editions Médecine et Hygiène

1978

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur P.E. Ferrier et professeur Luc Paunier, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 17 février 1978

Le Vice-Doyen :
André Cruchaud

Thèse No 3656



Je remercie tout particulièrement le professeur L. Paunier qui, par ses précieux conseils et sa grande disponibilité, m'a permis de mener à bien ce travail.

Mes remerciements vont aussi à tous ceux qui ont collaboré à l'investigation des enfants qui font l'objet de cette thèse : les professeurs Roy, Sizonenko, Pometta et Cuendet.

Je remercie aussi mademoiselle Marquis, diététicienne, et les infirmières de Médecine A I pour leur travail remarquable auprès de ces patients.

J'adresse enfin mes remerciements à M. Furrer qui a dessiné les figures de ce travail, à madame Veronesi qui a dactylographié ce texte et à madame Baehni qui m'a apporté une aide précieuse pour les recherches bibliographiques.

INTRODUCTION

L'hypercholestérolémie familiale est une maladie métabolique héréditaire monogénique se transmettant sur le mode autosomal dominant à pénétrance forte mais incomplète. Le déficit génétique primaire consiste en l'absence d'un récepteur de surface pour les LDL¹ qui règle à la fois la synthèse du cholestérol via l'HMG CoA réductase² et la dégradation des LDL (7,8,18,21,23).

Les sujets homozygotes sont définis par quatre critères principaux (8) :

- 1) Une concentration du cholestérol plasmatique atteignant le double de la concentration des hétérozygotes (soit 6,5 à 10 g/l);
- 2) des xanthomes cutanés se développant dans les quatre premières années de la vie;
- 3) des signes précoces d'insuffisance vasculaire périphérique, cérébrale et surtout coronarienne aboutissant à la mort par infarctus du myocarde avant la vingtième année;
- 4) la présence d'hypercholestérolémie chez les deux parents.

Le traitement des enfants homozygotes pose des problèmes particulièrement difficiles. Un régime pauvre en graisses et les médicaments hypocholestérolémiants (acide nicotinique, cholestyramine) n'influencent guère le taux sanguin du cholestérol et l'évolution de la maladie vers une mort précoce (24,38). Récemment, Starzl (39,41,49) a proposé une approche chirurgicale de la maladie, en créant un shunt porto-cave, opération qui semble apporter des résultats prometteurs (6,16,51).

¹LDL = lipoprotéines de faible densité (Low Density Lipoproteins).

²HMG CoA réductase = l'hydroxy-méthyl-glutaryl Coenzyme A réductase.

Le mécanisme exact par lequel le shunt porto-cave provoque un abaissement du cholestérol plasmatique est encore imparfaitement connu. Il semble cependant, que pour une part du moins, cette réduction soit due à la diminution de la synthèse du cholestérol au niveau hépatique, provenant de la privation de cet organe en Insuline endogène (44,48).

Nous avons étudié l'évolution clinique de deux frères atteints de la forme homozygote de la maladie, chez qui les traitements conservateurs sont demeurés sans résultat. L'aîné des enfants a subi en 1975 un shunt porto-cave qui fut un échec sur le plan clinique et biologique.

OBSERVATIONS CLINIQUES

Cas No 1

S.T., 1966. Premier enfant de parents non consanguins, né à terme avec un poids de 2950 g, ayant eu un développement psychomoteur normal. Les premiers xanthomes apparaissent au niveau des paupières supérieures et des poignets à l'âge de 9 mois. A l'âge de 2 ans l'enfant est hospitalisé à Rome où l'on commence un régime pauvre en graisse et un traitement de clofibrate, puis à partir de l'âge de 4 ans, on introduit la cholestyramine. Ce traitement est suivi pendant quelques années d'une manière irrégulière et épisodique. L'enfant est admis pour la première fois à la Clinique Universitaire de Pédiatrie de Genève en 1971. Il est en bon état général (poids et taille à -1 déviation standard (DS) pour l'âge), il présente des xanthomes de 5 à 10 mm de diamètre, légèrement surélevés, de surface irrégulière, au niveau de la nuque, de la région postérieure des bras et des poignets, des articulations interphalangiennes distales, des chevilles et de la paupière inférieure droite. Au niveau des coudes, des fesses et des genoux les lésions xanthomateuses confluent en véritables placards de plusieurs cm de diamètre. On ausculte un souffle protosystolique fonctionnel

au foyer pulmonaire. La tension artérielle, le fond d'oeil ainsi que le reste du status sont dans les limites normales. Les électro-cardiogrammes (ECG) standard et à l'effort sont normaux. La radiographie du poignet montre un âge osseux de 4 ans pour un âge chronologique de 5 ans. Les radiographies du tendon d'Achille révèlent un épaississement compatible avec des dépôts de cholestérol.

Une biopsie cutanée confirme le diagnostic de xanthomes tubéreux. Les valeurs du cholestérol plasmatique varient de 7,5 à 8,5 g/l, celles des triglycérides de 1,2 à 1,9 g/l. L'électrophorèse montre une bande très dense au niveau des β -lipoprotéines.

Un régime pauvre en graisses animales et en cholestérol et un traitement de cholestyramine (Cuemid^R) 4 x 4 g/j et d'acide nicotinique (Percyt^R) en dose progressivement croissante jusqu'à 3 x 625 mg/j sont instaurés.

Entre 1971 et 1972 le traitement est mal suivi pour des raisons financières. En outre, l'acide nicotinique entraîne parfois des flush cutanés et la cholestyramine des nausées.

L'enfant est revu en 1973 après une année de traitement bien suivi. Son cholestérol plasmatique oscille alors entre 9 et 10,7 g/l. Les xanthomes paraissent cependant moins turgescents. Par ailleurs, le status est sans changement notable.

L'enfant est revu à nouveau en 1974. Les lésions xanthomateuses se sont encore étendues, malgré la poursuite stricte du traitement.

Le traitement conservateur restant sans effet, un bilan cardiovasculaire est pratiqué en 1975, en vue d'une intervention chirurgicale. La tension artérielle, le fond d'oeil, les ECG sont dans les limites normales. Une coronarographie et une ventriculographie sont également normales. L'artériographie sélective du tronc coeliaque et de la mésentérique supérieure ainsi qu'une cavographie ne montrent aucune anomalie de la vascularisation de cette

région.

On fait alors subir à l'enfant divers tests métaboliques dont les résultats sont présentés plus loin.

Le 28.11.1975 un shunt porto-cave termino-latéral est pratiqué. Au cours de cette intervention on fait également une biopsie hépatique qui, en microscopie optique et électronique est jugée normale.

Les suites opératoires sont simples, mais le taux du cholestérol plasmatique immédiatement post-opératoire (7,26 g/l) ainsi qu'une valeur de contrôle 3 mois après l'intervention (7,2 g/l) font conclure à un échec thérapeutique. Trois mois et demi après l'opération, une artériographie sélective du tronc coeliaque montre une revascularisation porte par un système veineux collatéral. La présence d'un retour veineux intrahépatique, de varices de la grosse tubérosité de l'estomac ainsi que l'absence d'opacification de la veine cave inférieure font penser que l'anastomose porto-cave n'est pas perméable. Un traitement médicamenteux est repris à base d'acide nicotinique 3 x 0,5 g/j et de cholestyramine 4 x 4 g/j.

Cas No 2

S.A., 1972, frère cadet du 1er enfant décrit, né à terme avec un poids de 3850 g. A l'âge de 7 mois, lors d'un contrôle en Italie, le cholestérol plasmatique est à 7,67 g/l. Les premiers xanthomes apparaissent à 16 mois au niveau des poignets. L'enfant ne reçoit aucun traitement médicamenteux mais suit un régime pauvre en cholestérol. Il est vu pour la première fois à la Clinique Universitaire de Pédiatrie de Genève en 1974.

Au status général, mise à part la présence de nodules xanthomateux au niveau des poignets, on ne note rien de particulier. Poids et taille sont à -1 DS, l'âge osseux est de 15 mois pour un âge chronologique de 19 mois.

Le cholestérol plasmatique est à 9,01 g/l, les triglycérides à 1,19 mmol/l. Un régime pauvre en cholestérol et en graisses animales ainsi qu'un traitement d'acide nicotinique 2 x 125 mg/j et de cholestyramine 4 x 2 g/j sont instaurés. L'enfant est revu en 1975 et en 1976, et lors de ces contrôles successifs nous constatons une extension des lésions xanthomateuses au niveau des poignets, des tendons d'Achille puis des tendons rotuliens où les lésions forment des placards de 2-4 cm de diamètre, ainsi qu'une accentuation du retard de l'âge osseux, malgré la poursuite du traitement. Les valeurs du cholestérol plasmatique augmentent de 8,59 g/l en 1975, à 10,42 g/l en 1976. Durant ce laps de temps les triglycérides varient entre 1,42 et 1,26 g/l.

Le Tableau 1 donne la répartition des lipides obtenue par ultracentrifugation du plasma chez nos deux patients.

EXAMENS SPECIAUX

Cas No 1

1) Epreuves métaboliques

a) Influence du régime sur les valeurs du cholestérol sanguin (Fig. 1).

L'enfant ne reçoit plus de traitement médicamenteux et il est soumis aux périodes de régime suivantes :

Période I : régime ordinaire (2,5g/kgde lipides/j) pendant 8 j.

Période II : régime sans graisse avec la composition suivante :

Glucides 15g/kg/j soit 321 g/j

Protides 3,8g/kg/j soit 86 g/j

Lipides 0

administrés en 6 repas par jour, pendant 20 jours.

Période III : régime ordinaire (2,5g/kg de lipides/j) pendant 15 jours).

Période IV : régime sans graisse, identique à celui de la période II, administré par sonde gastrique à débit continu pendant 20 jours.

La Fig. 1 montre que quel que soit le régime alimentaire, le cholestérol total reste à des valeurs très élevées, soit à plus de 6 g/l. De même le cholestérol lié aux protéines de faible densité (LDL cholestérol) ne varie pas d'une manière significative.

b) Réponse de la glycémie, du Glucagon, de l'Insuline plasmatique après surcharge en acides aminés et glucose (Fig. 2).

Méthode : Une solution de 200 ml d'eau contenant 14,7 g d'un hydrolysate de caséine et 30 g de glucose est administrée au temps 0. Des prélèvements de sang sont effectués à -30, 0, +30, +60, +90 et +150 min. Dans le sérum les taux de Glucagon et d'Insuline sont déterminés par dosage radio-immunologique *.

Ce test est répété pendant les diverses périodes de régime et 12 j après la création du shunt.

La Fig. 2 donne les résultats de ces différents tests. Les deux épreuves effectuées au début et à la fin de la période II (régime sans graisse discontinu) donnent des résultats semblables : pic glycémique et insulinique à 30 minutes, pas d'augmentation du taux sanguin de Glucagon.

L'épreuve de la période IV (régime sans graisse continu) est légèrement différente : la glycémie et les taux sanguins d'Insuline varient peu au cours du test.

L'épreuve effectuée après le shunt montre essentiellement une forte éléva-

* Institut de Biochimie clinique (Prof. Renold).

tion des taux sanguins de Glucagon après 150 minutes. Les valeurs de l'insulinémie sont superposables à celles trouvées lors des épreuves préopératoires.

c) Test à l'Arginine-Glucose (Fig. 3).

Méthode : Au temps 0 on injecte une dose de 60 mg/kg de chlorhydrate d'Arginine. Cette injection est suivie d'une perfusion de la même solution à un débit correspondant à une dose de 6 mg/kg par minute pendant 1 h.

Au temps +30 min. on injecte une dose de 100 mg/kg de glucose. Cette injection est suivie d'une perfusion de la même solution dont le débit correspond à une dose de 10 mg/kg par minute pendant 30 minutes. Le test est pratiqué à deux reprises, une fois avant et une fois après l'établissement du shunt porto-cave.

Au temps +60 arrêt de la perfusion Arginine-Glucose.

Les glycémies pré- et post-shunt ne sont pas différentes, par contre les valeurs sanguines d'Insuline et de Glucagon sont nettement plus élevées après le shunt porto-cave.

Ces valeurs de Glucagon et d'Insuline prouvent indirectement que le shunt était fonctionnel 12-jours après l'intervention.

2) Etude génétique

L'arbre généalogique de la famille S. montre que les deux parents, non consanguins et cliniquement en bonne santé, sont atteints d'hypercholestérolémie (taux du cholestérol plasmatique à 3,5 g/l).

La mère présente un gérontoxon depuis l'âge de 35 ans. Le grand-père maternel est décédé d'infarctus du myocarde à l'âge de 51 ans.

3) Culture des fibroblastes

Une culture des fibroblastes de l'enfant No 1 a été pratiquée dans le laboratoire du Dr J.L. Goldstein (Département de Médecine interne, Université du Texas) et a montré des fibroblastes de type récepteur négatif.

DISCUSSION

1) Génétique

La présence du gène défectueux ayant été mise en évidence chez les deux parents, un quart des enfants engendrés par ce couple court le risque d'être atteint de la forme homozygote de la maladie.

Sur une plus vaste échelle, en considérant que la fréquence des hétérozygotes est de 1=500, celle des homozygotes dans la population générale serait théoriquement de 1=1'000'000. Ainsi 1=250'000 couples court le risque d'engendrer un homozygote (8).

Actuellement, l'établissement de l'état homozygote de la maladie ne repose pas uniquement sur des critères cliniques et biologiques, mais également histochimiques grâce à l'étude des fibroblastes in vitro. Cet examen permet d'établir le degré d'affinité des LDL pour la membrane cellulaire des fibroblastes par rapport à celui des sujets normaux. Les cellules des homozygotes présentent, en effet, une incapacité pratiquement totale de lier les LDL malgré leur concentration élevée dans le milieu d'incubation, dénotant par là une absence plus ou moins complète de récepteurs (18,23).

La culture des fibroblastes permet non seulement d'identifier les homozygotes mais encore de les subdiviser en deux types : les "récepteurs négatifs" qui, comme notre patient, ont environ 10% du nombre normal de récepteurs LDL, et les "récepteurs défectifs" qui ont une absence totale de récepteurs.

2) Méthodes thérapeutiques

a) Régime

Il consiste en une alimentation pauvre en cholestérol (moins de 300 mg/j au lieu de 600 mg) et en acides gras ordinaires (saturés), et riche en acides gras poly-insaturés (24). Il faut souligner l'importance du rapport quantitatif P/S^* qui doit être compris entre 1,8 et 2 ($N = 0,2$). L'utilisation de l'huile de maïs rend ce régime plus acceptable et permet d'arriver à un apport calorique adéquat sans recourir à de grandes quantités d'hydrates de carbone, évitant ainsi une hypertriglycéridémie secondaire. Si le régime seul n'influence pas en général de façon notable le taux du cholestérol plasmatique dans la forme homozygote de la maladie, son importance est indéniable en association avec d'autres formes thérapeutiques (38).

b) Traitements médicamenteux

Les drogues hypocholestérolémiantes peuvent être divisées en 2 catégories : celles qui diminuent la synthèse des lipoprotéines (acide nicotinique 80-90 mg/kg/j, clofibrate 2 g/j) et celles qui, en se complexant aux sels biliaires bloquent le cycle entéro-hépatique du cholestérol, augmentant par là son catabolisme (cholestyramine 600-1500 mg/kg/j). Leur association permet d'obtenir les résultats les plus valables (24). D'autres formes médicamenteuses ont également été expérimentées comme la d-Thyroxine (augmentant le catabolisme du LDL), le sitosterol (non absorbé, inhibant de façon compétitive l'absorption du cholestérol), la néomycine (formant des complexes insolubles avec les sels biliaires) ou les oestrogènes. Mais l'utilisation de ces médicaments ne fait pas partie des usages courants (24,36,37).

* P/S = acides gras poly-insaturés/acides gras saturés.

La combinaison d'un traitement médicamenteux et d'un régime hypocholestérolémiant peut apporter parfois une amélioration sensible et durable même chez les homozygotes (38). Cependant, l'efficacité de ces méthodes thérapeutiques conservatrices reste la plupart du temps limitée. Chez nos patients, malgré un régime strictement suivi et un traitement médicamenteux poussé aux limites de la tolérance, il n'y a pas eu d'abaissement significatif des taux de cholestérol plasmatique, ni de diminution des xanthomes cutanés.

A cause des résultats médiocres des traitements médicamenteux, des thérapies chirurgicales ont été proposées chez les sujets homozygotes.

c) Le bypass iléal

Le bypass iléal consiste en une exclusion du 1/3 distal ou des 200 derniers cm du grêle (3,34). Ce procédé exerce une double action sur le métabolisme du cholestérol : d'une part, par effet direct, il augmente les pertes fécales du cholestérol exogène normalement absorbé et du cholestérol endogène résorbé au niveau du grêle, et d'autre part, par un effet indirect, provenant de la diminution de l'absorption des acides biliaires, entraîne une augmentation de la dégradation du cholestérol en acide biliaire au niveau hépatique (3,20). Il s'en suit une accélération de la vitesse du turn-over du cholestérol plasmatique qui est triplé un an après l'intervention et une diminution persistante du pool total du cholestérol échangeable (29). Le rôle de l'accélération du transit dans ces phénomènes métaboliques semble jouer un rôle tout à fait secondaire (10,29).

Les résultats obtenus par divers auteurs après bypass iléal étant extrêmement variables (0 à 33%) (9,20,22,30,34), cette intervention n'a pas été proposée à notre patient.

d) Shunt porto-cave

La plus récente des méthodes thérapeutiques de l'hypercholestérolémie familiale consiste en une anastomose porto-cave termino-latérale (5,6,16, 39,49,51).

Les premiers shunts ont été pratiqués chez des individus atteints de glycogénose hépatique type I (Maladie de Von Gierke) (33,45), chez qui on a remarqué, outre une régression des perturbations métaboliques et cliniques propres à cette affection, une baisse du cholestérol plasmatique après intervention chirurgicale.

C'est Starzl qui, en 1973, tente le premier l'opération chez une fille de 12 ans souffrant d'hypercholestérolémie familiale IIa homozygote. Le résultat obtenu est spectaculaire puisque la cholestérolémie baisse de 70%, les xanthomes régressent et la symptomatologie angineuse présentée par la fillette disparaît (41,49). Cependant, 18 mois après l'intervention, l'enfant décède brusquement, vraisemblablement à la suite de sa maladie coronarienne résiduelle (42) confirmée par l'examen nécropsique.

L'indication opératoire ne doit être posée qu'après échec du traitement médicamenteux hypocholestérolémiant associé à un régime sans graisse strict et en prenant en considération les critères énoncés par Ahrens (1), Mitchell et Levy (28) sur la vérification de l'état homozygote.

Le mécanisme exact de la réduction du cholestérol plasmatique, après confection d'un shunt porto-cave, est encore peu clair. Cependant, la raison la plus vraisemblable paraît être la privation du foie en substances hépatotrophiques amenées par la veine porte.

C'est Rous et Larimore (35) qui, il y a une cinquantaine d'années, parlèrent pour la première fois de ces facteurs capables de provoquer une hyper-

trophie, une hyperplasie et une modification du métabolisme hépatique, sans pouvoir préciser leur nature exacte.

Grâce à d'ingénieuses techniques chirurgicales, plusieurs chercheurs (25, 26, 40, 43, 44, 46, 47) démontrèrent durant ces 10 dernières années, que les qualités hépatotrophiques du sang porte étaient dues à sa richesse en hormones endogènes et particulièrement en Insuline (dont la concentration portale est 2 à 4 fois supérieure à celle du sang périphérique) et dans une moindre mesure à sa teneur élevée en substrats nutritifs, contribuant certainement à des interactions hormones-substrats (44).

Les expériences de Starzl et Porter (44) semblent apporter une preuve irréfutable en faveur de la prépondérance du rôle de l'Insuline dans le métabolisme hépatique en général et des lipoprotéines en particulier.

En perfusant différentes portions de foie par du sang de provenances différentes, ces auteurs prouvent de façon très élégante, que c'est la qualité (et non pas la quantité (53)) du sang portal qui en détermine la valeur hépatotrophique. Ainsi, les organes splanchniques supérieurs ont un effet stimulateur sur la synthèse du cholestérol et des triglycérides, pour autant que l'Insuline endogène soit présente. En effet, chez les chiens rendus diabétiques par l'Alloxane, l'effet stimulateur du sang pancréatique est supprimé (48).

Le Glucagon, dont la concentration est environ 2 fois plus élevée dans le sang portal que dans le sang périphérique (5), joue également un rôle important dans le métabolisme lipidique (26, 27). L'administration chronique de cette hormone chez le rat diminue la concentration plasmatique du cholestérol et empêche même l'apparition d'hypercholestérolémie si les animaux sont exposés à des facteurs hypercholestérolémiants (14, 15, 17). Chez l'homme aussi, l'administration de Glucagon permet d'abaisser les taux de triglycérides et de cholestérol dans la plupart des hyperlipoprotéïnémies, mais pas chez les homozygotes du type II (2). Quant à son mode d'action sur le métabolisme du cholestérol, différentes hypothèses ont été évoquées : inhibition de la synthèse du cholestérol au niveau hépatique (4), séquestration du cholestérol

au niveau du foie (32), enfin transfert du cholestérol plasmatique dans les plaquettes (11).

Quoi qu'il en soit, le Glucagon semble jouer un rôle beaucoup moins important dans la régulation du métabolisme hépatique que l'Insuline, comme l'ont montré les expériences de Starzl (47,48).

Il ressort des expériences entreprises sur les chiens que le détournement du sang portal amène une chute des concentrations plasmatiques du cholestérol et des triglycérides. Les hépatocytes s'atrophient, perdent leur glycogène et s'enrichissent en graisse. On assiste à une augmentation du nombre des hépatocytes binucléés et des mitoses. Les cellules de Kupfer, également plus nombreuses, sont hypertrophiées et chargées d'hémosidérine (44).

En ce qui concerne les changements ultrastructuraux, les modifications les plus importantes se situent au niveau du réticulum endoplasmique qui diminue en quantité, se dilate et perd ses ribosomes. Il y a en outre des anomalies diverses au niveau des mitochondries, une déperdition des granules de glycogène et une augmentation des vacuoles lipidiques au sein du cytoplasme cellulaire (44).

Le bypass du foie par le sang veineux provenant des intestins au moyen d'un shunt cavo-mésentérique, n'influence pas la concentration plasmatique des lipides, bien que la synthèse du cholestérol soit diminuée et les changements microscopiques et sub-microscopiques au niveau des hépatocytes semblables à ceux observés dans les shunts porto-cave.

Par contre, si seule la portion systémique de la perfusion hépatique est détournée après anastomose d'une branche de la veine porte à la portion supra-rénale de la veine cave, la biosynthèse des lipides n'est pas modifiée et l'ultrastructure cellulaire demeure inchangée (44).

La réduction de la synthèse lipidique au niveau du foie est certes la plus importante, mais pas nécessairement la seule action hypolipémiante des shunts

porto-caves, dont l'effet se répercute sur d'autres étapes du métabolisme du cholestérol (44). L'absorption du cholestérol au niveau intestinal peut être modifiée, sa dégradation et son excrétion accélérée. Normalement, le cholestérol par les canaux biliaires, les acides biliaires par la veine porte subissent une circulation entéro-hépatique. Le détournement du sang porte vers la circulation systémique pourrait donc créer une perturbation au niveau de la circulation entéro-hépatique des sels biliaires. Si la demande en sels biliaires s'accroît, la dégradation du cholestérol en acides biliaires augmente à son tour, diminuant le pool du cholestérol échangeable (1,44). Les travaux récents de Paumgartner (31) soutiennent cette hypothèse, en démontrant que la synthèse des acides biliaires est augmentée chez les rats après shunt porto-cave. Enfin, la capacité diminuée du foie à excréter des lipoprotéines pourrait également jouer un rôle. Ceci semble confirmé par le fait qu'après shunt porto-cave le contenu tissulaire en cholestérol et en triglycérides est augmenté, alors que le foie contient moins de phospholipides (21,44).

Il ressort de ces considérations que les shunts porto-caves n'ont pas un seul mais de multiples points d'impact sur le métabolisme du cholestérol tant au niveau extra- qu'intra-cellulaire, comme tendent à le prouver les altérations ultrastructurelles observées en microscopie optique et électronique. Aussi, la privation du foie en facteurs hépatotrophiques influence-t-elle de façon non spécifique le métabolisme du l'hépatocyte. La diminution de la synthèse des triglycérides et du cholestérol ne sont certainement que deux perturbations métaboliques parmi d'autres qui nous échappent encore.

Jusqu'à présent, d'après le registre des National Institutes of Health, plus de 20 enfants ont subi des shunts porto-caves (54) et à part un cas de Cywes (12), un cas de Farriaux (16) où les shunts se sont avérés non fonctionnels par thrombose, et 3 cas de Deckelbaum (13), tous les enfants opérés ont eu un abaissement considérable (30-40%) de leur cholestérol plasmatique. Aucun effet secondaire du shunt n'a été signalé, notamment aucun cas d'encéphalopathie n'a été relevé.

Cependant, nous manquons encore de recul suffisant pour pouvoir apprécier les conséquences à long terme d'une telle intervention, ainsi que l'évolution anatomique du système de perfusion hépatique.

Les résultats de cette technique ne sont que préliminaires, il faut donc encourager la poursuite d'une étude coopérative internationale, étant donné la rareté du syndrome (28).

Afin d'améliorer la sélection des candidats au shunt, il est important d'observer l'évolution de leur taux de cholestérol plasmatique sous hyper-alimentation parentérale ou entérale (52). Ces épreuves d'alimentation ont été tout d'abord utilisées comme approche thérapeutique dans les glycogénoses hépatiques, dans lesquelles l'hyperlipidémie s'amendait de façon transitoire sous alimentation parentérale continue (50).

Starzl (49) décrit une baisse du cholestérol plasmatique aux environs de 400 mg% au cours de cette épreuve. Torsvick (52), dans une étude portant sur trois patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale sévère, démontre une baisse significative (19-44%) du cholestérol plasmatique avec une réduction proportionnelle des LDL dont la composition reste inchangée. Les HDL diminuant de 36 à 46%.

La façon dont l'hyperalimentation parentérale affecte le métabolisme des lipoprotéines est inconnue. Cependant, le fait que chez des sujets sains elle provoque une baisse du cholestérol plasmatique de 220 mg% à 135 mg%, exclu l'hypothèse d'une action au niveau-même du déficit génétique (16, 52).

Un mécanisme d'action commun entre hyperalimentation parentérale et shunt porto-cave n'a jusqu'à présent pas été mis en évidence. On peut cependant exclure d'emblée une action commune impliquant le bypass du foie par des hormones pancréatiques (et notamment par l'Insuline) puisque les taux d'Insuline plasmatique sont élevés et la veine porte intacte chez les sujets en hyperalimentation parentérale (16,52). Il est intéressant de noter que pour des raisons peu claires, l'insulinémie est même plus élevée chez ces sujets que chez ceux en alimentation entérale (52).

L'alimentation entérale continue apporte également une amélioration clinique et biologique dans les glycogénoses hépatiques de type I et il a même

été démontré récemment qu'une alimentation entérale purement nocturne, associée à des repas fréquents pendant la journée produisait le même résultat chez ces patients qu'un shunt porto-cave (19). Cependant, la baisse du taux du cholestérol plasmatique étant moins importante qu'en alimentation parentérale, ce dernier type d'épreuve n'a pas été pratiqué chez des sujets souffrant d'hypercholestérolémie familiale.

Notre jeune patient n'a pas été soumis à une épreuve d'alimentation parentérale continue. Au cours des périodes de 3 semaines d'alimentation entérale discontinue puis continue, les taux de son cholestérol n'ont pas montré de changement significatif.

	CAS I		CAS II	
	TRIGLYCERIDES	CHOLESTEROL	TRIGLYCERIDES	CHOLESTEROL
VLDL	0,11	0,11	0,35	0,19
LDL	0,58	7,87	0,35	5,71
HDL	0,08	0,39	0,12	1,25
TOTAL	0,77	8,37	1,00	7,15
%	96	93	87	93

TABLEAU I : REPARTITION TYPEQUE DES DIFFERENTES FRACTIONS LIPIDIQUES
OBTENUES PAR ULTRACENTRIFUGATION DU SERUM DU 4.6.1974.

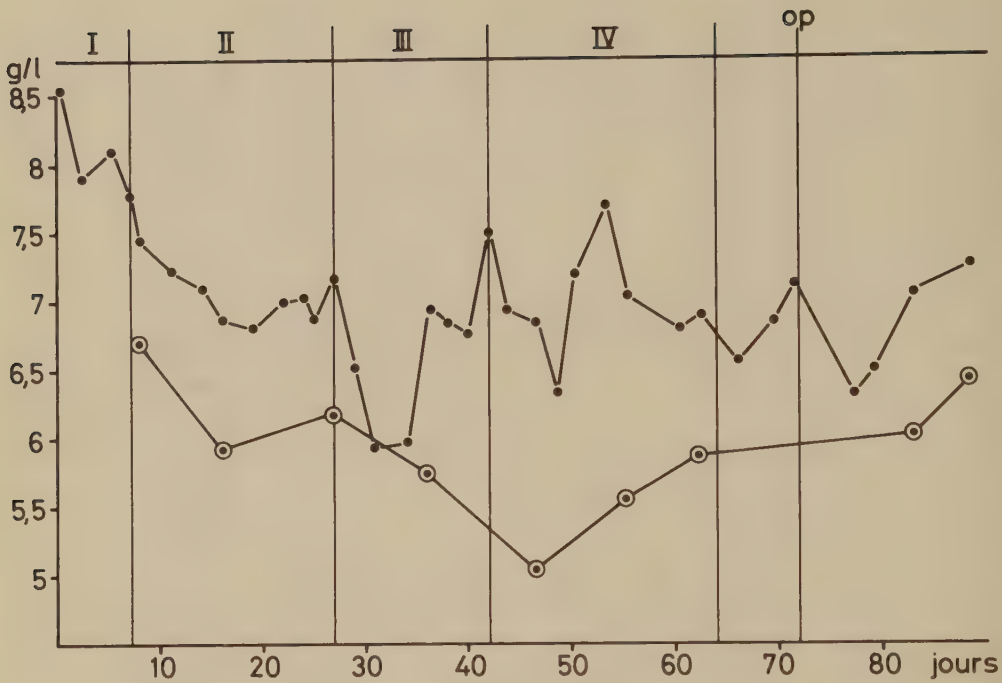


Fig. 1 :

Evolution des taux plasmatiques de cholestérol et de LDL cholestérol au cours des différentes périodes de régime.

Explication des signes :

— · — · — · cholestérol

○ — ○ — ○ LDL cholestérol

période I : régime ordinaire

" II : régime sans graisse discontinu

" III : régime ordinaire

" IV : régime sans graisse, par sonde gastrique à débit continu

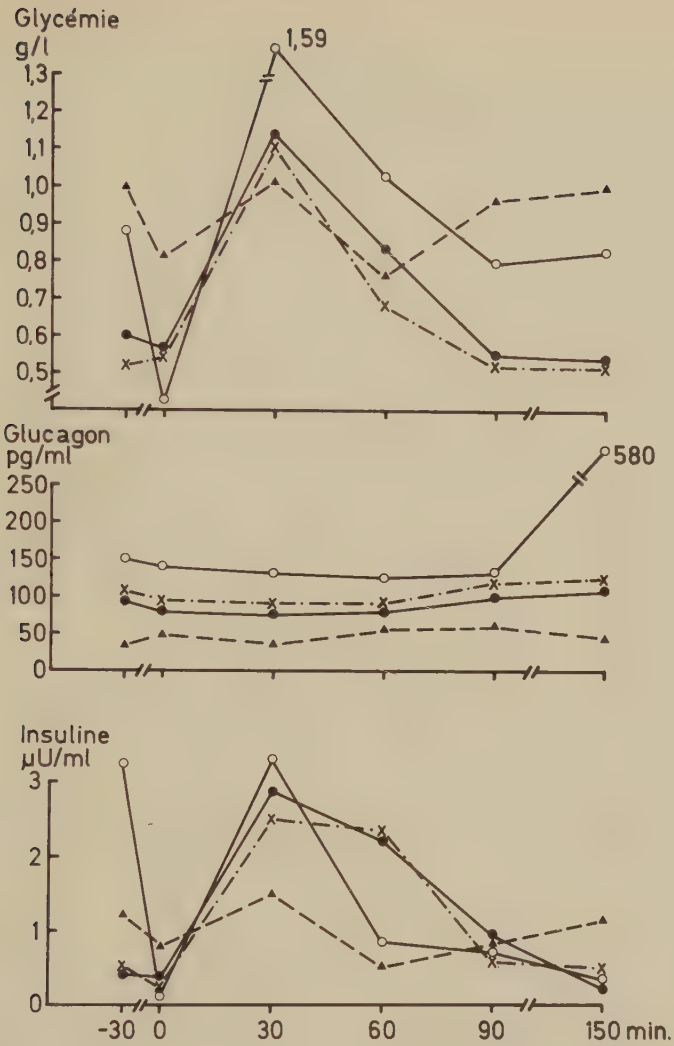


Fig. 2 :

Evolution des taux plasmatiques de glucose, de glucagon et d'insuline, après surcharge en acides aminés et glucose, au cours des diverses périodes de régime et 12 jours après le shunt.

Explication des signes :

- début du régime sans graisse discontinu
- x—x—x fin du régime sans graisse discontinu
- ▲—▲—▲ régime sans graisse continu
- régime ordinaire après le shunt

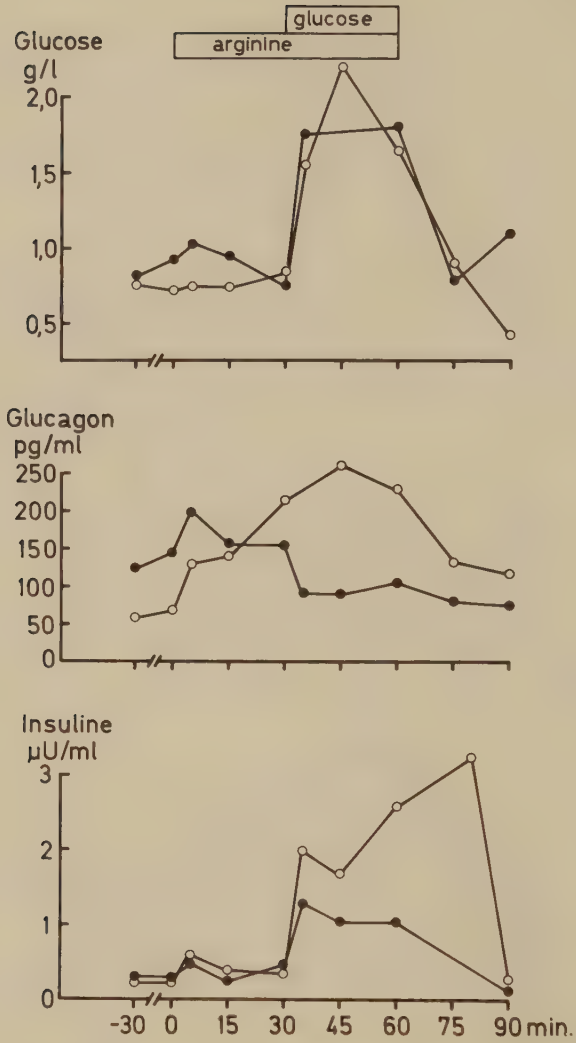


Fig. 3 :

Evolution des taux plasmatiques de glucose, de glucagon et d'insuline, au cours d'un test à l'arginine-glucose.

Explication des signes :

● — ● — ● pré-shunt
○ — ○ — ○ post-shunt

BIBLIOGRAPHIE

1. AHRENS, E.H. Jr. - Homozygous hypercholesteraemia and the portacaval shunt.
Lancet 1974/II, 449-451.
2. AUBRY, F., MARCEL, Y.L. et DAVIGNON, J. - Effects of glucagon on plasma lipids in different types of primary hyperlipoproteinemia.
Metabolism, 23, 225-238, 1974.
3. BALFOUR, J.F. et KIM, R. - Homozygous type II. Hyperlipoproteinemia treatment. Partial ileal bypass in two children.
JAMA 227, 1145-1151, 1974.
4. BERTHET, J. - Influence of glucagon and adrenalin on cholesterol synthesis in vitro by rabbit liver slices.
Prog. Nucl. Energy (Biol.) 3, 179-184, 1958.
5. BILHEIMER, D.B. - Needed : new therapy for hypercholesterolemia.
New Engl. J. Med. 296, 508-510, 1977.
6. BILHEIMER, D.W., GOLDSTEIN, J.L., GRUNDI, S.M. et BROWN, M.S. - Reduction in cholesterol and low density lipoprotein synthesis after portacaval shunt surgery in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia.
J. Clin. Invest. 56, 1420-1430, 1975.
7. BRESLOW, J.L., SPAULDING, D.R., LUX, S.E., LEVY, R.L. et LEES, R.S. - Homozygous familial hypercholesterolemia.
New Engl. J. Med. 293, 900-903, 1975.

8. BROWN, M.S. et GOLDSTEIN, J.L. - Familial hypercholesterolemia : genetic biochemical and pathophysiologic considerations.
Adv. Int. Med. 20, 273-296, 1975.
9. BUCHWALD, H. et al. - Cholesterol reduction by partial ileal bypass in a pediatric population.
Surgery, 68, 1101-1111, 1970.
10. BUCHWALD, H. et al. - Effect of ileal bypass on cholesterol levels, atherosclerosis and growth in the infant rabbit.
Ann. Surg. 175, 311-318, 1972.
11. CAREN, R. et CORBO, L. - Transfer of plasma lipids to platelets by glucagon.
Metabolism 19, 598-607, 1970.
12. CYWES, S., DAVIES, M.R.Q., LOUW, J.H., BERGER, G.M.B., BONNICI, F. et JOFFE, H.S. - Portacaval shunt in two patients with homozygous type II hyperlipoproteinaemia.
SA Medical J. 50, 239-243, 1976.
13. DECKELBAUM, R.J., LEES, R.S., SMALL, D.M., HEDBERG, S.E. et GRUNDY, S.M. Failure of complete bile diversion and oral bile acid therapy in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia.
New Engl. J. Med. 296, 465-470, 1977.
14. EATON, R.P. - Cobalt-chloride induced hyperlipemia. A model for glucagon deficiency.
Diabetes, 19, 363, 1970.

15. EATON, R.P. - Glucagon resistance : role in endogenous lipemia.
Diabetes, 21, 356, 1972.
16. FARRIAUX, J.P., RIBET, M., BERTRAND, M., HIGGINS, M., MAZZUCA, M. et LUYCKX, A. - Traitement de l'hypercholestérolémie familiale de type II par shunt porto-cave.
Arch. franç. Pédiat. 33, 745-759, 1976.
17. FRIEDMAN, M., BYERS, S.O., ROSEMAN, R.H. et ELEK, S. - Effect of glucagon on blood-cholesterol level in rats.
Lancet, 1971/II, 464-466.
18. GOLDSTEIN, J.L. et BROWN, M.S. - Familial hypercholesterolemia. A genetic regulatory defect in cholesterol metabolism.
Amer. J. Med. 58, 147-150, 1975.
19. GREENE, H.L., SLONIM, A.E., O'NEILL, J.A. Jr. et BURR, I.M. - Continuous nocturnal intragastric feeding for management of type I glycogen-storage disease.
New Engl. J. Med. 294, 423-425, 1975.
20. GRUNDY, S.M., AHRENS, E.H. Jr. et SALEN, G. - Interruption of the entero-hepatic circulation of bile acids in man : comparative effects of cholestyramine and ileal exclusion on cholesterol metabolism.
J. Lab. Clin. Med. 78, 94-121, 1971.
21. HARLAN, W.R., GRAHAM, J.B. et ESTES, E.H. - Familial hypercholesterolemia : A genetic and metabolic study.
Medicine 45, 77-110, 1966.
22. JOHNSTON, I.D. et al. - Ileal bypass in the management of familial hypercholesterolemia.
Proc. Royal Soc. Med. 60, 746-748, 1967.

23. KHACHADURIAN, A.K. et KAWAHARA, F.S. - Cholesterol synthesis by cultured fibroblasts : decreased feedback inhibition in familial hypercholesterolemia.
J. Lab. Clin. Med. 83, 7-15, 1974.
24. LEVY, R.I., MORGANROTH, J. et RIFKIND, B.M. - Treatment of hyperlipidemia.
New Engl. J. Med. 290, 1295-1302, 1974.
25. MARCHIORO, T.L., PORTER, K.A., DICKINSON, T.C., FARIS, T.D., STARZL, T.E. - Physiologic requirements for auxiliary liver homotransplantation.
Surg. Gynec. Obstet. 121, 17-31, 1965.
26. MARCHIORO, T.L., PORTER, K.A., BROWN, B.I., OTTE, J.B. et STARZL, T.E. - The effect of partial portacaval transposition on the canine liver.
Surgery, 61, 723-732, 1967.
27. MARKS, V. - Glucagon and lipid metabolism in man.
Postgraduate Med. J. 49, 615-619, 1973.
28. MITCHELL, S. et LEVY, R.I. - Portacaval shunt in familial hypercholesterolaemia.
Lancet, 1974/II, 1263-1264.
29. MOORE, R.B., FRANTZ, I.D. Jr., BUCHWALD, H. - Changes in cholesterol pool size, turnover rate, and fecal bile and sterol excretion after partial ileal bypass in hypercholesterolemic patients.
Surgery, 65, 98-108, 1969.

30. MOORE, R.B., VARCO, R.L. et BUCHWALD, H. - Metabolic surgery in the hyperlipoproteinemias.
Am. J. Cardiol. 31, 148, 1973.
31. PAUMGARTNER, B., HERZ, R., PREISING, R. - The effect of liver atrophy on hepatic excretory function.
In : International Liver Conference.
S.J. Saunders and J. Terbelanche editors.
The Pitman Publishing Corp. New York, 1973, p: 288.
32. PENHOS, J.C., WU, C.H., DAUNAS, J. et al. - Effect of glucagon on the metabolism of lipids and on urea formation by the perfused rat liver.
Diabetes, 15, 740-748, 1966.
33. RIDDELL, A.G., DAVIES, R.P., et CLARK, A.D. - Portacaval transposition in the treatment of glycogen-storage disease.
Lancet, 1966/II, 1146-1148.
34. ROUFFY, J., DI MATTEO, G. et CLOT, J.P. - II. Traitement chirurgical des hypercholestérolémies majeures.
Concours méd. 1-2, 703-710, 1975.
35. ROUS, P., et LARIMORE, L.D. - Relation of the portal blood to liver maintenance. A demonstration of liver atrophy conditional on compensation.
J. exp. Med. 31, 609, 1920.
36. SAMUEL, P., HOLTZMAN, C.M., MEILMAN, E. et SEKOWSKI, I. - Reduction of serum cholesterol and triglyceride levels by the combined administration of Neomycin and Clofibrate.
Circulation 41, 109-114, 1970.

37. SEDAGHAT, A., SAMUEL, P., CROUSE, J.R. et AHRENS, E.H. Jr. - Effects of Neomycin on absorption, synthesis, and/or flux cholesterol in man. J. Clin. Invest. 55, 12-21, 1975.
38. SEGALL, M.M., LLOYD, J.K., FOSBROOKE, A.S. et WOLFF, O.H. - Treatment of familial hypercholesterolaemia in children. Lancet, 1970/I, 641-644.
39. STARZL, T.E. - Portacaval Anastomosis for Metabolic Disease. Lancet 1974/II, 444-445.
40. STARZL, T.E. -
in : Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas.
J.S. Najarian et J.P. Delaney editors.
New York, 1974, p. 495.
41. STARZL, T.E., CHASE, H.P., PUTMAN, CHS.W. et NORA, J.J. - Follow-up of patient with portacaval shunt for the treatment of hyperlipidaemia. Lancet 1974/II, 714-715.
42. STARZL, T.E., CHASE, H.P., PUTMAN, CHS.W., NORA, J.J., FENNELL, R.H. Jr. et PORTER, K.A. - Portacaval shunt in hyperlipidaemia. Lancet 1974/II, 1263-1264.
43. STARZL, T.E., FRANCAVILLA, A., HALGRIMSON, C.G., FRANCAVILLA, F.R., PORTER, K.A., BROWN, T.H. et PUTNMAN, C.W. - The origin, hormonal nature and action of hepatotrophic substances in portal venous blood. Surgery gynec. obstet. 137, 179-199, 1973.

44. STARZL, T.E., LEE, I.Y., PORTER, K.A. et PUTNAM, C.W. - The influence of portal blood upon lipid metabolism in normal and diabetic dogs and baboons.
Surgery gynec. obstet. 140, 381-396, 1975.
45. STARZL, T.E., MARCHIORO, T.L., SEXTON, A.W., ILLINGWORTH, B., WADDELL, W.R., FARIS, T.D. et HERMANN, T.J. - The effect of portacaval transposition on carbohydrate metabolism : experimental and clinical observations.
Surgery, 56, 687-697, 1965.
46. STARZL, T.E., PORTER, K.A., KASHIWAGI, N., LEE, I.Y., RUSSELL, W.J.I. et PUTMAN, C.W. - The effect of diabetes mellitus on portal blood hepatotrophic factors in dogs.
Surgery gynec. obstet. 140, 549-562, 1975.
47. STARZL, T.E., PORTER, K.A. KASHIWAGI, N. et PUTNAM, C.W. - Portal hepatotrophic factors, diabetes mellitus and acute liver atrophy, hypertrophy and regeneration.
Surgery gynec. obstet. 141, 843-856, 1975.
48. STARZL, T.E., PORTER, K.A. et PUTNMAN, C.W. - Insulin and the Liver.
Lancet 1975/II, 1245-1246.
49. STARZL, T.E., PUTNAM, C.W., CHASE, H.P. et PORTER, K.A. - Portacaval shunt in hyperlipoproteinaemia.
Lancet 1973/II, 940-944.
50. STARZL, T.E., PUTNAM, C.W., PORTER, K.A., HALGRIMSON, C.G., CORMAN, J., BROWN, B.I., GOTLIN, R.W., RODGERSON, D.W., GREENE, H.L. -
Portal diversion for the treatment of glycogen storage disease in humans.
Ann. Surg. 178, 525-539, 1973.

51. STEIN, E.A., MIENY, C., SPITZ, L., SAARON, I., PETTIFOR, J., HEIMANN, K.W. BERSOHN, I. et DINNEN, M. - Portacaval shunt in four patients with homozygous hypercholesterolaemia.
Lancet 1975/I, 832-835.
52. TORSVIK, H., FISCHER, J.E., FELDMAN, H.A. et LEES, R.S. - Effects of intravenous hyperalimentation on plasmalipoproteins in severe familial hypercholesterolaemia.
Lancet 1975/I, 601-604.
53. WEINBREN, K., WASHINGTON, S.L.A., SMITH, C.Y. - The response of the rat liver to alterations in total portal blood flow.
Brit. J. exp. Pathol. 56, 148-156, 1975.
54. STARZL, T.E. - Communication personnelle. 1977.

